



TITLE:

蛋白質フォールディングのダイナミックス: 異常拡散と動的相関(修士論文(2002年度))

AUTHOR(S):

松永, 康佑

CITATION:

松永, 康佑. 蛋白質フォールディングのダイナミックス: 異常拡散と動的相関(修士論文(2002年度)). 物性研究 2004, 81(4): 571-592

ISSUE DATE:

2004-01-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/97713>

RIGHT:

修士論文 (2002年度)

蛋白質フォールディングのダイナミックス — 異常拡散と動的相関 —

松永康佑

神戸大学大学院自然科学研究科

目次

1 序論	572
2 理論	573
2.1 埋め込み定理	573
2.2 埋め込み解析 (埋め込み定理の実際)	573
2.3 遅延時間 τ の推定	575
2.4 埋め込み次元 d_L の推定	576
2.5 主成分分析	578
3 モデルと計算	580
4 結果と考察	581
5 結論と展望	589

概要

タンパク質の粗視化モデルに対して様々な温度で分子動力学計算を行い、得られた時系列を主に非線形時系列解析の手法を用いて解析した。調べたモデルは46アミノ酸残基からなり、天然構造として4つのstrandを持つ β -barrel型をとるモデルであり、その派生型であるファネル型に近いGō-likeモデルも併せて解析した。ポテンシャルエネルギーの揺らぎのアラン分散やパワースペクトルによる解析では、フラストレーションがより小さいエネルギー地形を有するGō-likeモデルではその折れたたみの転移温度においてオリジナルモデルよりも長い時間スケールに渡って、より強い非定常性を示し、白色ノイズ→ $1/f$ ノイズへの、より先鋭な転移を伴うことが判明した。また、埋め込み解析による運動の次元性については、転移温度での揺らぎの大きい数10成分の埋め込み次元が、他の温度領域に比べて顕著に小さいことが判明した。これらの結果は総合的に、転移温度付近における低次元な長時間記憶を持つダイナミックスの存在を示唆している。

1 序論

タンパク質の折れたたみは生物物理における重要な問題の1つである [1]。タンパク質が短時間で効率的に折れたたむことの難しさは Levinthal[2] によって指摘されており、ランダムなポテンシャルエネルギー地形上を最安定な天然構造を求めて探索するならば、折れたたみには膨大な時間が必要とされる。現在までのところタンパク質の折れたたみの機構は主に統計力学の言葉を用いて研究されている。Takada[3] によればここ10年の（小型）タンパク質折れたたみ研究に関する進歩は、エネルギーランドスケープ理論、 ϕ 値解析、折れたたみ速度のスケーリング則であって、これら3つの研究のどれもが単純な自由エネルギーの式で関連付けることができる [4, 5, 6]。現在のタンパク質の折れたたみについての解釈は、天然のタンパク質が進化の所産として、最安定構造まわりのフラストレーションを最小に抑えるようにデザインされており、その結果最安定構造への一様なバイアスのかかったグローバルなファネル（漏斗）型のエネルギー地形を持つために、ランダムに探索しても高い確率で確実に答えに辿りつくというものである（図1）。すなわち、折れたたみで生じる変化は、ランダムな拡散過程であり、統計的に扱わなくてはならない、とされている [7]。一方で、クラスター研究の分野では、力学の言葉を用いた研

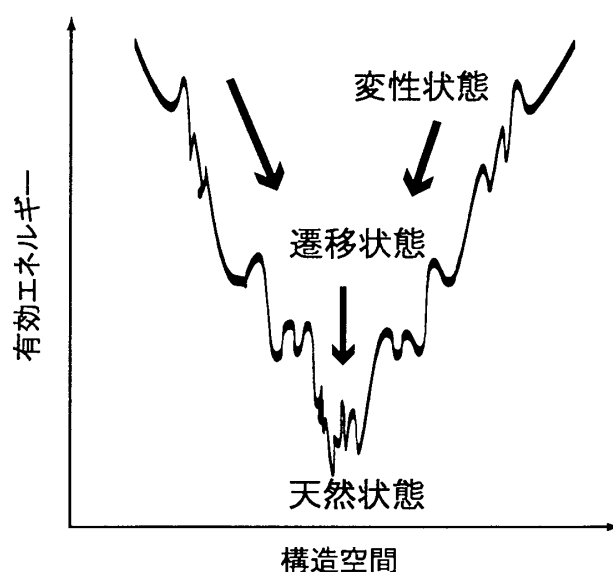


図 1: ファネル型エネルギー地形の概念図

究が盛んに行われてきた。特に近年2つのベイスン間を遷移するダイナミクス（広義の化学反応）についての研究で、理論・実験の両面から、ポテンシャルエネルギー面上の鞍点を通過する機構の理解への目覚しい進歩があった [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]。最近、Komatsuzaki&Berry は、ランク1の鞍点領域において、モード間の相互作用が多くの変量を消してしまうような高エネルギー領域においても、系に依らずに弾道的に運動する反応座標が抜き出せることを証明した [15, 16, 17, 18, 19, 20]。力学的視点からタンパク質の折れたたみを考えると、それはポテンシャルエネルギー上で多谷遷移を伴う運動であると考えられる。多谷遷移を伴うダイナミクスでは運動はその記憶を保持している

のだろうか。Plotkin&Wolynes[21]はこのような視点から、overdamped 一般化 Langevin 方程式を用いて解析し、非マルコフ的ダイナミックスが折れたたみ速度を向上させる場合があることを報告している。本稿は、この問題に対する方法論として時系列解析を用いながら、折れたたみダイナミックスに関して、作業仮説として力学的運動の存在を仮定し、“ランダム”な熱的揺らぎの中に埋もれた動力学運動を発見・抽出し、現在のタンパク質折れたたみに対する知見を力学の立場から深めることを目的とする。我々は粗視化されたタンパク質モデルとその派生型として、よりファネル型に近いモデル、双方の様々な温度における分子動力学計算 (Molecular Dynamics:MD) を行い、その時系列を近年複雑系の分野で発展・進歩している非線形時系列解析 [22, 23] および統計学の手法を用いて解析した [24, 25]。

2 理論

2.1 埋め込み定理

今、解析する系を非線形力学系、

$$\frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x}(t)), \quad (1)$$

であるとしよう。 \mathbf{x} は状態空間 $\Gamma \subset \mathbf{R}^d$ をなすベクトル $(x_1(t), x_2(t), \dots, x_d(t))$ であり、 \mathbf{F} はなめらかな写像 (F_1, F_2, \dots, F_d) である。全ての自由度は陽もしくは陰に互いにカップルしているとする。ただし、解析者はこれらの情報に無知であって、これらを調べる手段は、ある観測を通じてスカラー量の時系列データを得ることのみとする。

系 1 を観測してスカラー量として手に入る時系列から、多次元状態空間上で生起されるダイナミックスの特徴を如何にして推定することができるだろうか。その答えのひとつとして挙げられるのが Takens[26] により証明された埋め込み定理である。Takens の定理は、計測されたスカラー量の時系列データから、その背後にある高次元状態空間の構造を再構成する方法を我々に示してくれる。

Takens、またその後に発展した Sauer らの定理 [27] によれば、もし系 1 をなめらかな観測関数 $h(\mathbf{x}(t))$ により無限の精度・長さで観測し、時系列 $s(t)$ を得ることができるとき (i.e., $s(t) = h(\mathbf{x}(t))$)、我々はある十分な次元 D の遅延座標系 \mathbf{y}_n^D

$$\mathbf{y}_n^D = (s_n, s_{n+\tau}, \dots, s_{n+(D-1)\tau}) \quad (2)$$

を用いて系 1 と力学的に同じ性質を持った状態空間を再構成することができる。ここで n は離散時間 ($t = n\Delta t, n \in \mathbf{Z}$) で $s_n = s(n\Delta t)$ であり、 τ は遅延時間と呼ばれる ($\tau \in \mathbf{Z}$)。

2.2 埋め込み解析 (埋め込み定理の実際)

Takens の定理 [26, 27] によると、我々は遅延座標系を構成する際、ほぼ任意の遅延時間 τ を用いて良いことが保証されている。しかし、実際にはデータの長さ・精度の有限性の

ため、元の系をより“良く（再構成した空間で元の力学的不変量の精度や予測に優れているという意味で）”状態空間を再現する τ を選ぶ必要がある。この問題は Casdagli[28] によって redundancy と irrelevance という2つの概念で説明される。

Lorenz アトラクターを例にして説明しよう。Lorenz アトラクターを記述する力学構造は既知である（図2左）が、ここでは力学変数（もしくは X, Y, Z から成る任意の関数）のあるひとつ（例えば X ）しか観測する術がないとする。つまり、 $X_n = X(n\Delta t)$ を観測された時系列として取り上げることにする（ Δt は数値積分の時間ステップ）（図2右）。非

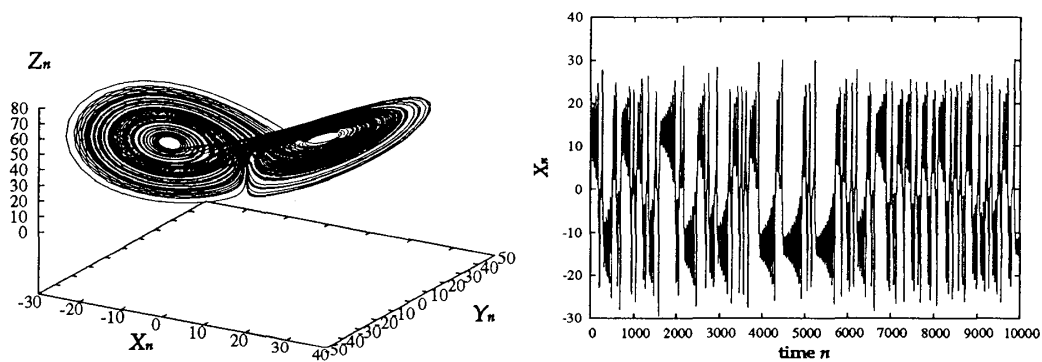


図 2: Lorenz アトラクター（左）と得られた時系列 X_n （右）。

常に短い時間、例えば $\tau = 1$ として3次元の遅延座標系でプロットしてみると、座標同士の相関が強すぎるために、その軌道は対角線上に潰れてしまい、再構成すべき元来の状態空間に関する情報を十分に生成せずに、力学に由来する時間に関する情報を多分に含んでしまう (redundancy)（図3左）。一方で、非常に長い時間、例えば $\tau = 100$ を用いると、カオス系の場合には時間がたつほど誤差が指数関数的に膨らむため、座標間の相関がなくなり、再構成された空間をほとんどランダムに埋めつくす。状態空間に関する情報が含まれる割合は多くなるが、数値計算上、力学としての関係が失われてしまう (irrelevance)（図3右）。

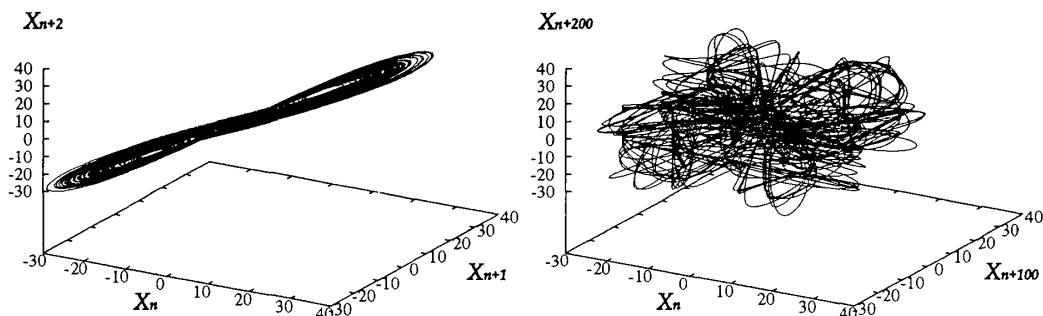


図 3: X_n の3次元遅延座標系へのプロット (左: $\tau = 1$, 右: $\tau = 100$)

どちらの場合においても数値計算上、元の系を“良く”再現しているとはいえない。この例からより最適な τ を選ぶ方法として、可能な限り互いに独立な座標系であり (non-

redundancy)、かつ数値的に力学としての関係を保存している (relevance) 均衡を表現する指標を用いることが考えられる。現在までに τ の推定法として数多くの方法が提案されているが未だ統一的な方法はなく、特に様々な時間スケールの運動が混在している場合には、一般的にはどの時間スケールの運動を再構成したいのかに拠ってくる。本稿では、近年そのような状況に呼応して、統計学の Minimal Description Length (MDL) 原理の観点から可変な τ を用いて遅延座標系を構成する方法も提案されている [29] ことを指摘しておくにとどめる。実際、タンパク質は $10^{-15}\text{sec} \sim 10^0\text{sec}$ という非常に広範囲な時間スケールに渡って運動をしている。将来、より精度の高い (e.g., 全原子モデル) タンパク質モデルや 1 分子計測実験データ等を解析する際は、そのような方法を使う必要があるだろう。今回我々が解析したタンパク質モデルは van der Waals 相互作用が折れたたみの主要な driven force として効いたモデルであり、また遅い運動と早い運動を分解して解析したため (後述) に τ は一定とする方法を採用した。

再構成に必要な次元についても実データの制約上、最小のものを選ばなければならない。遅延座標系はその性質上、次元を上げるごとに実データに含まれるノイズを増大させてしまい [22]、また冗長な情報の割合が増えてくるためである [28]。Sauer ら [27] によれば、状態空間 Γ の次元を D_0 として遅延座標系の次元 d が $d > 2D_0$ ならば再構成可能であることを保証しているが、それは十分であって必要ではなく、実際には $d \leq 2D_0$ で再構成できる場合もある (e.g., Lorenz アトラクターは 3 次元で再構成可能である)。本稿ではこれ以降、再構成に必要な最小の次元を、埋め込み次元 d_L と呼ぶことにする。 d_L の推定方法についても種々の方法が提案されているが、未だ統一的な方法はない。特に d_L の推定は、実データ長の有限性の為に、超多次元の多様体の埋め込みについては常に無力となる。(cf., 相関次元推定を使った議論 [30, 31])

2.3 遅延時間 τ の推定

前項で述べたように、より最適な遅延時間 τ を推定するために現在までに様々な方法が提案されている。本稿では Fraser と Swinney [32] により提案された平均相互情報量 (Average Mutual Information: AMI) という指標を用いて推定する方法を採用した。

平均相互情報量とは確率変数を x, y として、

$$\begin{aligned}
 I_{x,y} &= H_x - H_{x|y} \\
 &= H_y - H_{y|x} \\
 &= -\sum_x P(x) \log_2 P(x) + \sum_y P(y) \sum_x P(x|y) \log_2 P(x|y) \\
 &= -\sum_{x,y} P(x,y) \log_2 P(x) + \sum_{x,y} P(x,y) \log_2 P(x|y) \\
 &= \sum_{x,y} \log_2 \frac{P(x|y)}{P(x)} \\
 &= \sum_{x,y} \log_2 \frac{P(x,y)}{P(x)P(y)}
 \end{aligned} \tag{3}$$

と定義される。ここでそれぞれ、 H は情報エントロピー、 P は確率密度である。つまり平均相互情報量とは y を知ることによってもたらされた、 x に関する情報量(H_x)であり、その逆もまた同じである。もう少し解りやすく言えば、 x と y に共通する情報量とも解釈できる。例えば x と y が同じ現象である場合 (e.g., 1つのサイコロ投げ)、 $I_{x,y}$ は情報量 $H_x(=H_y)$ そのものに等しくなり、独立である場合 (e.g., 2つのサイコロ投げ) はゼロになる。

Fraserらは確率変数を $s_n, s_{n+T}(T \in \mathbf{Z})$ として平均相互情報量

$$I(T) = \sum P(s_n, s_{n+T}) \log_2 \left[\frac{P(s_n, s_{n+T})}{P(s_n)P(s_{n+T})} \right] \quad (4)$$

が最初に極小値をとる時間 T_{min} を遅れ時間 τ として採用することを提案した。最初に現れる極小値をとることは、前節で述べた議論を満足しやすい。つまり、 T_{min} の後に力学的な理由から $I(T)$ が大きくなることを期待しつつ (relevance)、より確率変数としての s_n と s_{n+T} が互いに独立に近い $\tau = T_{min}$ を選ぶことによって遅延座標系で張られた空間においてより十分に情報を生成する (non-redundant)。平均相互情報量を使った τ の推定は、非線形系の場合、自己相関関数を用いる手法よりも優れていることが経験的に知られているが、数学的に厳密な議論がなされているわけではないことを指摘しておく。本稿では確率密度 P は時系列の頻度分布から推定した。以下にLorenzアトラクターへ適用した例を示す (図4)。

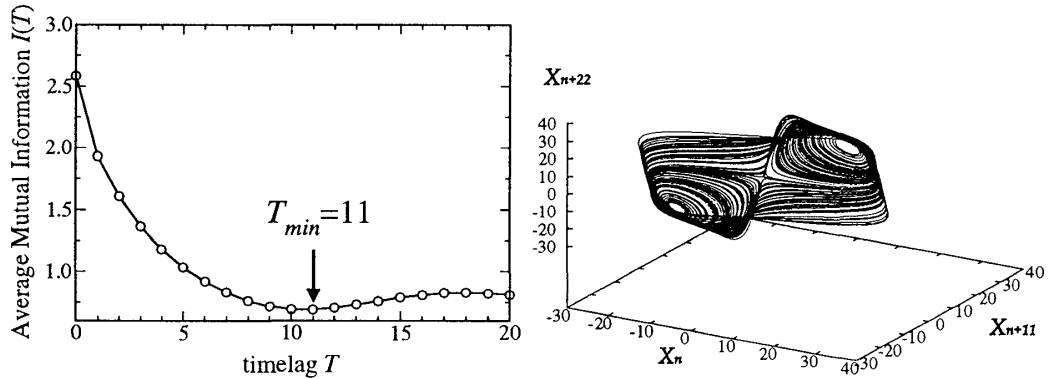


図 4: X_n の平均相互情報量と $\tau = T_{min}$ とした 3 次元遅延座標系のプロット ($T_{min} = 11$)

2.4 埋め込み次元 d_L の推定

埋め込み次元の推定法としても、現在までに多くの方法が提案されている。本稿で採用した方法は、埋め込み定理により保証されている再構成された状態空間と元来の状態空間の間での一対一の関係に注目する方法である。例えば、観測した系の元来の運動が力学系であるならば、解の一意性によりその軌道は交差しない。その性質は一対一の関係で再構成された状態空間でも保存されていて、もしある次元で再構成が完了しているならば、その空間においても解の一意性が成り立っており軌道は決して交差しない。解の一意性の成

立から最小の埋め込み時限 d_L を推定する方法に関して、Abarbanel ら [33, 22] によって提案された 最近接誤り点 (False Nearest Neighbor: FNN) という概念がある。ここで“誤り”とは、「軌道上のある点の近傍を考え、それに含まれる点が力学的な理由で存在するのではなく、遅延座標系の次元が低い（まだ再構成できていない）ために、高い次元から低い時限に投影されていて偶々そこに存在している」という意味で使われている。つまり、遅延座標系の次元が低いためにまだ再構成が完了しておらず、軌道の交差が起こっているならば、その近傍同士の点の関係を“誤り”と判断するのである。我々は再構成を完了するまでの過程で、遅延座標系の各次元における近傍の“誤り”の割合を見積もっていき、それがなくなった次元で再構成が完了したと判断する。

実データに対する解析に話を移そう。数値計算上は実データの長さ・精度の有限性のために、近傍という概念は存在しない。その制約上、Abarbanel らは「最近接点」のみの関係から“誤り”を評価することにした。そして“誤った”関係を持つ最近接点を Abarbanel らは FNN と名づけている。FNN の評価方法は、具体的にはユークリッド距離を用いて算出する。ある次元において最近接にあった点同士がひとつ次元を上げたときの離れる距離が、他の最近接の点同士が離れる距離に比べて、大きければその点同士は誤りであったという判断を下す。Abarbanel らの提案した方法は、このときある閾値を任意に決めて、それを“誤り”かどうかの判断基準としなければならない。今回、我々が採用した方法は Cao [34] による、任意の閾値を用いずに判定する方法である。

Cao の方法について説明しよう。 d 次元遅延座標系上の離散時間 n におけるサンプル点 \mathbf{y}_n^d の最近接点を $\mathbf{y}_{m(n,d)}^d$ とし、Cao は以下の量を定義した。

$$a(n, d) = \frac{\|\mathbf{y}_n^{d+1} - \mathbf{y}_{m(n,d)}^{d+1}\|}{\|\mathbf{y}_n^d - \mathbf{y}_{m(n,d)}^d\|} \quad (n = 1, 2, \dots, N - \tau d), \quad (5)$$

ここで $\|\cdot\|$ はユークリッド距離、 $m(n, d)$ は最近傍の点の離散時間を表す。 $a(n, d)$ は d 次元において最近接点であった $\mathbf{y}_{m(n,d)}^d$ が $d+1$ 次元になった時、相対的にどれ程遠ざかるかを表す量である。投影からくる交差を全体としてどれ程失くすことができたかどうかをみるには、次の $E1(d)$ という指標が次元 d の増加とともにどのように変化するかみれば良い。 $E1(d)$ は

$$E1(d) = \frac{E(d+1)}{E(d)} \quad (6)$$

と定義される。ここで、

$$E(d) = \frac{1}{N - \tau d} \sum_{n=1}^{N - \tau d} a(n, d) \quad (7)$$

である。最近接点同士の離れ方が次元 d によらず均等になる（交差していた“誤り”点が無くなる）とき、 $E1(d)$ は 1 に収斂する。したがって収斂した時の次元を、我々は埋め込み次元と判定することができる。ところが、時系列の長さの有限性のために、例えば“ランダム”な時系列に対しても遅延座標系の次元が上がるにつれて、交差がなくなってしまうことがある（一般的に、確率過程の場合には解の一意性が保証されていないため理想的には交差がほどけることはない）。このとき、 $E1(d)$ は力学系から観測された時系列と同様に、ある高い次元で 1 に収斂してしまう（図 5 右の擬似乱数）。このように時系列の長

さが有限の場合、 $E1(d)$ のみでは高次元カオスと確率論的データとを区別することができない。このような例に応じて、Caoはもうひとつの指標 $E2(d)$ を導入した。 $E2(d)$ は

$$E2(d) = \frac{E^*(d+1)}{E^*(d)} \quad (8)$$

と定義される。ここで、

$$E^*(d) = \frac{1}{N - \tau d} \sum_{n=1}^{N - \tau d} |s(n + \tau d) - s(m(n, d) + \tau d)| \quad (9)$$

である。

$E^*(d)$ は最近接点が、 $d\tau$ 秒後に平均としてどれくらい遠ざかるかを表している。もし観測された時系列が“ランダム”であれば、 $E^*(d)$ は FNN もしくは（誤って推定された）“正しい”最近接点であっても、その時間発展の様子に構造はないので、 $E2(d)$ は遅延座標系の次元 d にほとんど拠らず定数 $E2(d) = E2 = 1$ をとることが期待される。一方で、時系列の背後に力学系が存在するならば、その時間発展の様子には構造が存在し、FNN と“正しい”最近接点が (τd で) 時間発展する様子は異なるため、 $E^*(d)$ が次元 d における FNN の割合によって変化し、結果として $E2(d)$ は次元 d に拠ることが期待される。ただし再構成が達成されて全ての最近接点が“正しい”関係になると、その時間発展の様子は背後にある力学系のみによって依存するので、 $E2(d)$ は定数となる（図5）。

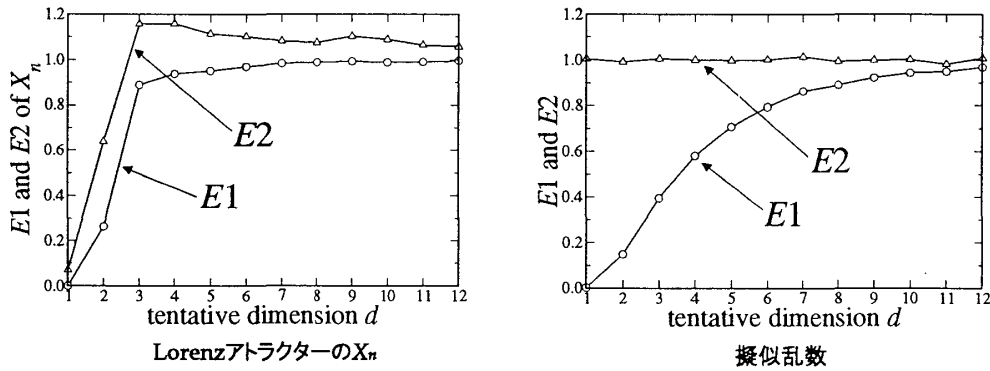


図 5: Lorenz アトラクターの X_n と擬似乱数生成器から得られた時系列に対する $E1$ と $E2$ プロット。

2.5 主成分分析

どのような量を観測することで、多次元のカオス系の機構を理解することができるだろうか。現在までのところこの問題に対する一般論は得られていない。タンパク質が大きく揺らぐ時の協調的運動を捉えるには、少なくとも個々の原子を組み合わせさせた集団座標を選ぶ必要があるだろう。本稿では集団座標を抜き出す方法として、これまでもタンパク質

シミュレーション解析にも用いられてきた [35, 36, 37] 主成分解析 (principal component analysis) と呼ばれる方法を使った。

主成分解析とは、多変量統計学上の方法で、多変量のデータ (例えば p 個の変量からなる n サンプル数のデータ) をできるだけ情報の損失なしに、1 個または少数個の総合的指標 (主成分) で代表させる方法である。例えば、 n 人の患者について、発熱、腹痛、... など p 種類の症状の強さのデータがあったとすれば、主成分により "総合的な重症度" を表現することができる [38]。

具体的には、多変量のデータに対して、その分散-共分散 (または相関) 行列の固有値分解を行い、大きい固有値に属する固有ベクトルの張る空間への射影でデータを表現する。得られた固有値はその系の固有ベクトル方向への分散に相当していて、固有値の大きい方向は最小二乗的な意味でデータの揺らぎをよく説明する。

式で説明しよう。いま n 個の各時間ステップにおけるタンパク質の構造があるとして、 $p = 3N$ 個のデカルト座標からなるデータを考える (N は原子の数)。 $p \times n$ 行列 \mathbf{D} の要素 d_{im} を、 t_m ($1 \leq m \leq n$) 時間ステップ目の質量重みをつけた i 番目のデカルト座標 $X_i(t_m)$ として

$$d_{im} = X_i(t_m) - \langle X_i \rangle \quad (10)$$

とする。ここで、

$$\langle X_i \rangle = \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n X_i(t_m) \quad (11)$$

である。この時 $p \times p$ の分散-共分散行列 \mathbf{R} は、

$$\mathbf{R} = \frac{1}{n} \mathbf{D} \mathbf{D}^T \quad (12)$$

となる。ここで \mathbf{D}^T は \mathbf{D} の転置である。 \mathbf{R} の要素は r_{ij} は

$$r_{ij} = \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n (X_i(t_m) - \langle X_i \rangle)(X_j(t_m) - \langle X_j \rangle) \quad (13)$$

となる。 \mathbf{R} を対角化する直行行列 \mathbf{U} が主成分主軸となる。すなわち、標準固有値問題、

$$\mathbf{R} \mathbf{U} = \mathbf{U} \mathbf{r} \quad (\mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{I}) \quad (14)$$

を解くことで、主成分 Q_i 、

$$Q_i = \sum_{j=1}^p u_{ji} X_j \quad (15)$$

を求めることができる。固有値 r_i は第 i 主成分方向の原子の揺らぎの分散に一致する。一般的に主成分解析では、固有値の大きな (i.e., 揺らぎの大きな) 固有ベクトルから順に第 1 主成分、第 2 主成分 ($r_1 \geq r_2, \dots, \geq r_p$) と並べ替えられる。

一般的にポテンシャル面がパラボラであり、かつシミュレーションが可能な有限時間内に平衡に達して等分配則が成り立っていれば、主成分モードは基準振動モードに一致する。Kitao ら [37] はタンパク質の全原子モデルを用いて、系を熱浴と弱くカップルさせた [39] 天然構造まわりの揺らぎを主成分解析し、ポテンシャル面が完全にはパラボラではない領域

においても揺らぎの大きな主成分モードが基準振動モードに良く対応することを示した。また García ら [40] は別のタンパク質の全原子モデルを用いて、溶媒を含めたシミュレーションを行い、転移温度以下の領域、かつ 0.1 ns 以上の長時間領域において、揺らぎが大きい主成分方向上では、平均二乗変位のベキ指数 $\beta = 1.75$ となる運動 (super-diffusion[41]) が現れることを報告している。このことから、力学との類推により、揺らぎの大きな主成分方向ではより低次元におちる弾道的 ($\beta = 2$) な運動が生じているものと予想される。

主成分解析は Gower の提唱した主座標解析 (principal coordinate analysis)[42] (これはある変量同士の関係として、対称的な関係の類似度が与えられている場合、その関係を低次元のユークリッド空間で再現する手法である) と双対関係にある (主座標解析では式 12 を $\mathbf{R} = \frac{1}{p}\mathbf{D}^T\mathbf{D}$ で置き換える)。主座標解析を使ってタンパク質の多次元エネルギー地形の特徴を抽出する研究も Becker&Karplus[43] や、Elmaci&Berry[44] らによってなされている。主座標解析はいわゆる狭義の (計量的) 多次元尺度法の特別な場合であることが知られている [38]。

3 モデルと計算

我々はタンパク質の 2 つの粗視化モデルに対して、様々な温度で分子動力学計算 (MD) を行い、そこから得られる時系列に関して解析を行った。モデルは Honeycutt&Thirumalai[45, 46] によって提案されたもので、タンパク質のアミノ酸残基を 3 種類のビーズ (疎水性 (hydrophobic:B)、親水性 (hydrophilic:L)、中性 (neutral:N)) に分類して表現した 46 個のビーズからなるモデルである。以降、本稿ではこのモデルを BLN モデルと呼ぶ。ビーズの配列は $B_9N_3(LB)_4N_3B_9N_3(LB)_5L$ であり、 β -barrel と呼ばれる 4 つの β strand のパターンから成る最安定な天然構造を持つ (図 6)。

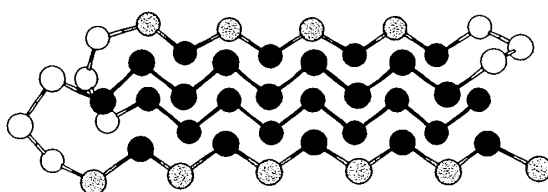


図 6: BLN モデルの天然構造. 黒が疎水性、灰色が親水性、白が中性のビーズを表す。

ポテンシャルは以下の式で与えられる。

$$V = \sum_i^{\text{bonds}} K_r (r_i - r_0^i)^2 + \sum_i^{\text{angles}} K_\theta (\theta_i - \theta_0^i)^2 + \sum_i^{\text{dihedral}} [A(1 + \cos \Phi_i) + B(1 + \cos 3\Phi_i)]$$

$$+ \sum_{i < j-3}^{\text{nonbonds}} 4\epsilon S_1 \left[\left(\frac{\sigma}{R_{ij}} \right)^{12} - S_2 \left(\frac{\sigma}{R_{ij}} \right)^6 \right], \quad (16)$$

ここでは長距離相互作用 (nonbonds) 項として 3 種のビーズの化学的性質を表現するために van der Waals (vdW) 相互作用が用いられている。BB 間では $S_1 = S_2 = 1$ (引力)、LL 間 LB 間についてはそれぞれ $S_1 = 2/3$ 、 $S_2 = -1$ (斥力)、また他の N を含む相互作用については、体積排除を表す $S_1 = 1$ 、 $S_2 = 0$ となる。この項は BLN モデルをコンパクトな構造にするための主要な driven force であると考えられる。ビーズ間の結合 (bonds) 項については Honeycutt ら [45] は固定長であったが、本稿では “硬い” 調和ポテンシャルで置き換えている [44, 47]。結合 (bonds) 項、結合角 (angle) 項の係数はそれぞれ $K_r = K_\theta = 20\epsilon(\text{rad})^{-2}$ であり、平衡長と平衡角度はそれぞれ $r_0^i = \sigma$ 、 $\theta_0^i = 1.8326\text{rad}$ ある。本稿の中では指摘しない限り、エネルギー、温度、ビーズ質量、時間の単位はそれぞれ ϵ 、 ϵ/k_B 、 M 、 $t^* = \sigma\sqrt{M/\epsilon}$ で表す。

BLN モデルでは 2 面角 (dihedral) 項において、N を含まない場合は $A = 0$ 、 $B = 0.2\epsilon$ とすることで *trans* 型への強い性向を与え、また N を含む場合には $A = B = 1.2\epsilon$ として、ループを形成する性向を与えることで β -barrel 構造が最安定であることを保証している。Honeycutt らは多次元エネルギー地形上における準安定状態 (metastable states) を解析するために BLN モデルを提案しており、実際 BLN モデルは天然構造で無視できないフラストレーションを持っている [48, 47]。これに対して、Nymeyer ら [48] は BLN モデルの天然構造におけるフラストレーションを最小限に落とした Gō-like モデルを提案した。それは BLN モデルにおいて天然構造でコンタクトを形成している 47 個の BB 組の vdW 相互作用をそのままに、他の全ての組の vdW 項を体積排除相互作用に置き換えることでつくられる。実際、最近 Wales [47] らによって両モデルのエネルギー地形の詳細が調べられ、Gō-like モデルの方が天然構造に対してよりバイアスのかかったファネル型に近いランドスケープを持っていることが判明した。

等温計算には Berendsen ら [39] の方法を用いた。これは系を外部の熱浴と大域的にカップルさせる方法であり、 $0.0025t^*$ MD ステップ時間に対して $5t^*$ のカップリング時間を用いた。この方法では、確率的な変数を方程式に陽に含めることなしに、局所的な揺動を最小限に抑えながら、温度を制御することができる。温度 0.2~10.0 の範囲に渡って MD 計算を行った。各々のシミュレーションでは、 10^5 MD ステップで平衡を達成してから記録を始めている。100 MD ステップ毎に記録をとり、 10^7 MD ステップ (50 ns に相当) まで計算した。系の内部ダイナミックスを捕らえるために、並進・回転運動は取り除いてある。

4 結果と考察

図 7, 8 に BLN モデル、Gō-like モデルにおいて観測された代表的なポテンシャルエネルギー時系列を示す。それぞれ BLN モデルでは $T = 0.2, 0.72, 2.0$ 、Gō-like モデルでは $T = 0.2, 0.6, 2.0$ である。Nymeyer ら [48] によって議論されたように、Gō-like モデルでは、フラストレーションの低さから転移温度付近 $T = 0.6$ において明らかに 2 状態的な挙

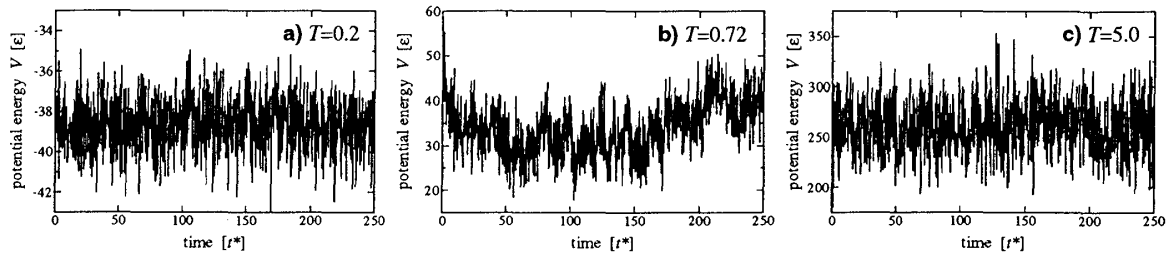


図 7: BLN モデルのポテンシャルエネルギー揺らぎ (a : $T = 0.2$, b : $T = 0.72$, c : $T = 2.0$)

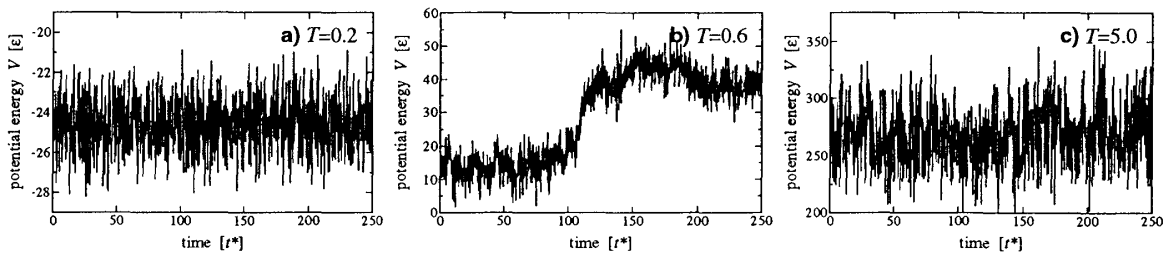


図 8: Gō-like モデルのポテンシャルエネルギー揺らぎ (a : $T = 0.2$, b : $T = 0.6$, c : $T = 2.0$)

動を示している。

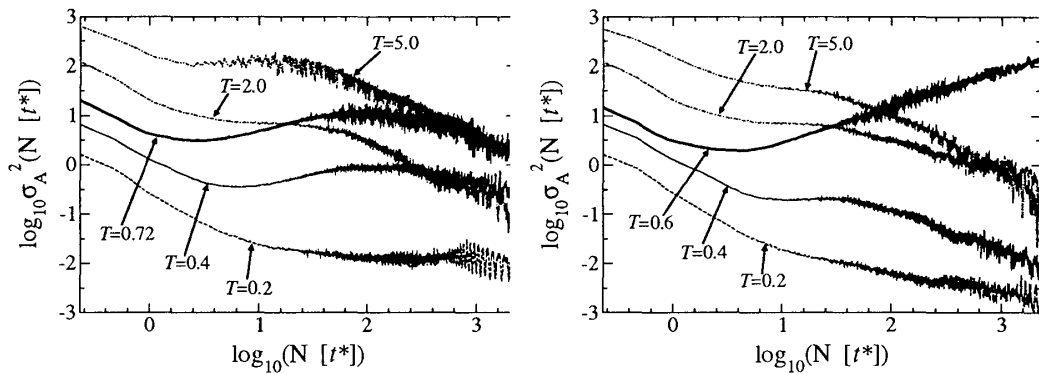


図 9: BLN モデル (左) と Gō-like モデル (右) におけるポテンシャルエネルギー揺らぎのアラン分散

次に、図 9 は両モデルの各温度におけるポテンシャルエネルギー時系列のアラン分散 (Allan variance)[49, 50, 51, 52] と呼ばれる量を示している。アラン分散は以下の式

$$\sigma_A^2(N) = \frac{1}{2} \left\langle \left(\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N s_n - \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N s_{n+N} \right)^2 \right\rangle, \quad (17)$$

で定義される量であり、時系列 s_n の定常性の指標となる量である。もし s_n が定常であるならば、大数の法則に従って

$$\sigma_A^2(N) \sim \mathcal{O}(N^{-\gamma}) \quad (\gamma : \text{a positive constant}) \quad (18)$$

というスケール則が成り立つ。両モデルとも転移温度付近において非定常的な挙動が顕著に現れており、転移温度から離れるに従って、その非定常性は弱まる。その傾向は Gō-like モデルの方がより顕著に現れる。 $\sigma_A^2(N)$ は始めの $10^3 t^*$ で γ が正から負へ変化するという、定常域から非定常域への転移を起こしている。その後、 $10^5 t^*$ 後に BLN モデルでは再び定常域への転移が起こるが、Gō-like モデルではその時間スケールでも非定常性を保ち続ける。

アラン分散に関しては、既に Seko&Takatsuka[50] が Ar_7 クラスターの異性化において、擬相転移温度で非定常性が現れ、他の温度では単純なスケール則が成り立つ $\sim N^{-\gamma}$ ($\gamma > 0$) ことを報告している。しかし、今回の我々の2つのモデルについて現れたような短い時間領域における定常域から非定常域への転移は観測されていない。この違いはおそらく、タンパク質が固有にもつエネルギーランドスケープの階層性から生じたものと思われる。つまり短い時間では1つのベイスン中にトラップされており、早い (chaotic) 揺らぎの結果として、局所的に定常的な挙動を示し、長い時間になると (転移温度では特に) ベイスン間の移動が起こり、ゆっくりとした大振幅の揺らぎが非定常な運動として観測されたのだろう。

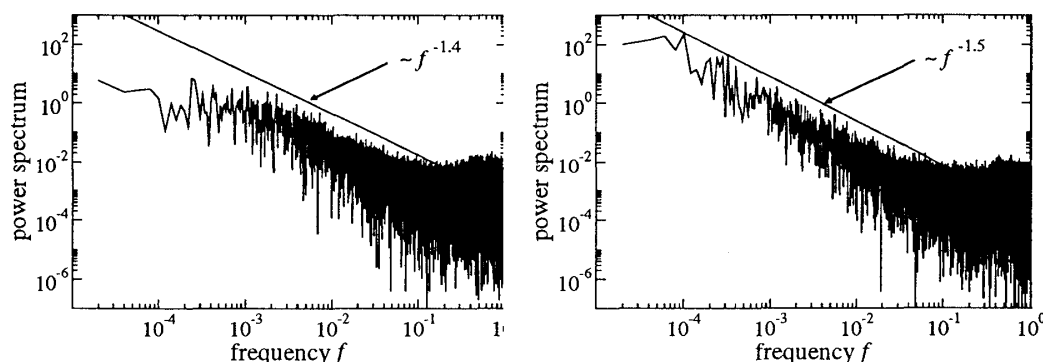


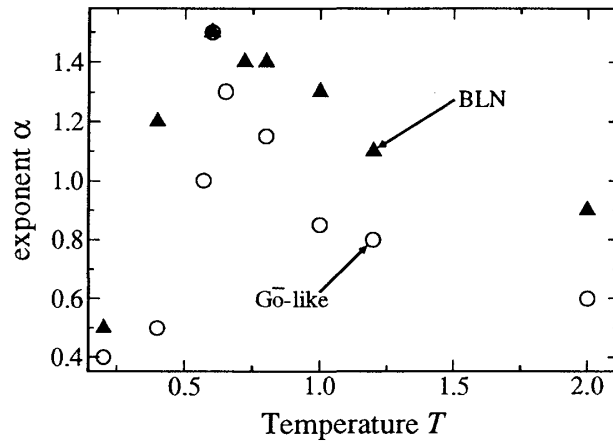
図 10: BLN モデル (左) と Gō-like モデル (右) の転移温度付近におけるポテンシャルエネルギー揺らぎのパワースペクトル

図 10 は BLN、Gō-like 両モデルに対する転移温度付近のポテンシャルエネルギー時系列のパワースペクトルを示している。

$$S(f) = \frac{1}{T} \left| \int_0^T dt e^{2\pi i f t} V(t) \right|^2 \quad (19)$$

両モデルともに $1/f^\alpha$ で表されるスペクトルが観測され、BLN モデルでは、指数 $\alpha = 1.4$ 、Gō-like モデルでは $\alpha = 1.5$ である。BLN モデルが 10^2 周波数領域に渡ってその傾向が認められた後、白色ノイズに変化するのに対して、Gō-like モデルではより長い 10^3 周波数領域に渡りその傾向が認められている。この結果は、アラン分散で観測された長時間にわたる非定常性を支持するもので、エネルギーランドスケープの“ファネル性”は、単純な白色ノイズでない運動の記憶の保持と関連があると思われる。

図 11 は温度に対する指数 α の様子を表す。両モデルとも転移温度から離れるに従い、白色ノイズ的になっていくが、Gō-like モデルのほうが BLN モデルよりもより温度依存

図 11: 両モデルにおける指数 α の温度依存性

性が強く、温度に対してより鋭敏に変化している。この結果もまた、アラン分散でみられた温度に対しての鋭敏な非定常性と整合的である。Gō-like モデルのアラン分散は、BLN モデル転移温度付近で定常から非定常への鋭敏な転移を示していた。

$1/f$ ノイズについては、多段階の緩和過程の存在との関連性が多くの研究者によって指摘されている (e.g., [53, 54])。Marinari ら [55] は自己相似なエネルギー地形上のランダムウォークから、 $1/f$ ノイズが生じることを証明している。また一方で、単純な double well 上のブラウン運動は $1/f^2$ ノイズを生じる。

観測されたスペクトルがエネルギー地形に起因しているのか、もしくは動力学的運動に起因しているのか明らかにするため我々は同じモデルでの overdamped Langevin 方程式 [56] を用いたシミュレーションを行い、その結果を比較した。overdamped Langevin シミュレーションの結果では、 $T = 0.2 - 5.0$ において $\alpha \sim 0.5 - 0.7$ であり、非定常性が弱められた。これは $1/f$ 型のスペクトルがある特異なエネルギー地形上のブラウン運動に起因しているのではなく、力学的な運動に起因していることを示している。可能だと思われる解釈のひとつは $\alpha > 1$ の出現と、ポテンシャルエネルギー時系列で観測された非定常ダイナミックスの間欠性の関連である。間欠的なダイナミックスはジャンプ時間がゼロに限りなく近い場合、 $1/f^2$ 型のスペクトルが観測されるが、ジャンプ時間が有限の場合にはより小さい指数 $\alpha < 2$ が観測されることが期待される [53]。

主成分上の運動の解析結果に話を移そう。我々は今回、各々の温度について、 N 個全てのビーズのデカルト座標サンプルを多変量データとして主成分解析を行うことで、モデルタンパク質の協調的な運動を抜き出した。

図 12 は様々な温度において、両モデルでの各主成分の全体の揺らぎに対する寄与率を表している。寄与率は以下のように定義される。

$$\sigma_i^2 = \frac{r_i}{\sum_{k=1}^{3N} r_k} \times 100[\%], \quad (20)$$

ここで、 r_i は分散-共分散行列 \mathbf{R} の i 番目の固有値を意味する。この図から、各温度において全体の揺らぎの 90 % 以上がおおよそ ~ 10 個の主成分で表すことができているのがわかる。これは今回のモデルにおける主成分解析の効率性・有効性を示唆する。特に $T = 0.2 \sim 0.4$

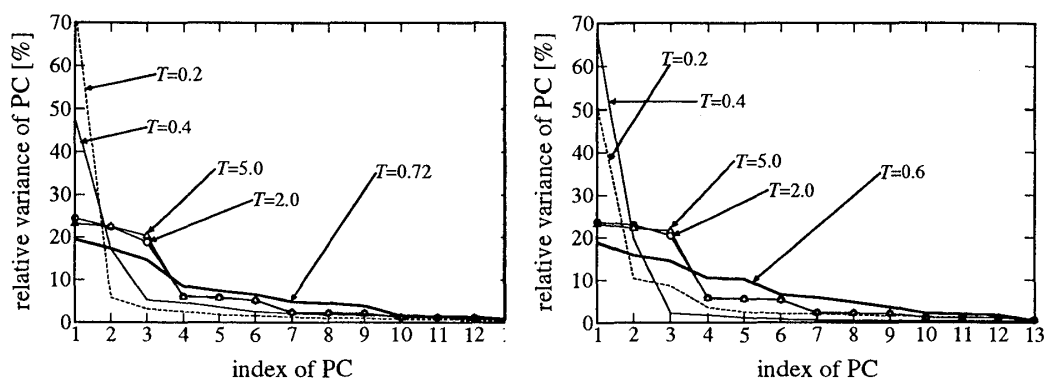
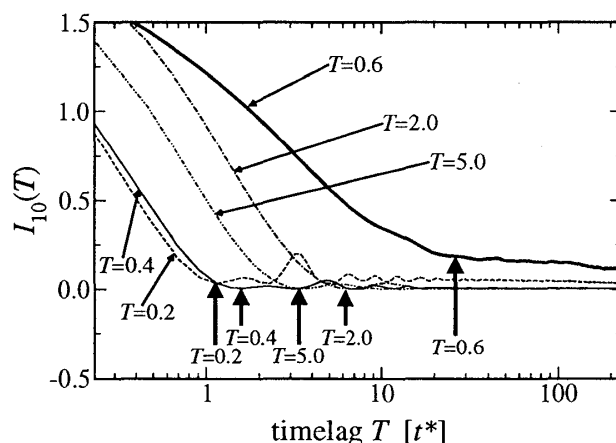


図 12: BLN モデル (左) と Gō-like モデル (右) での各主成分の寄与率

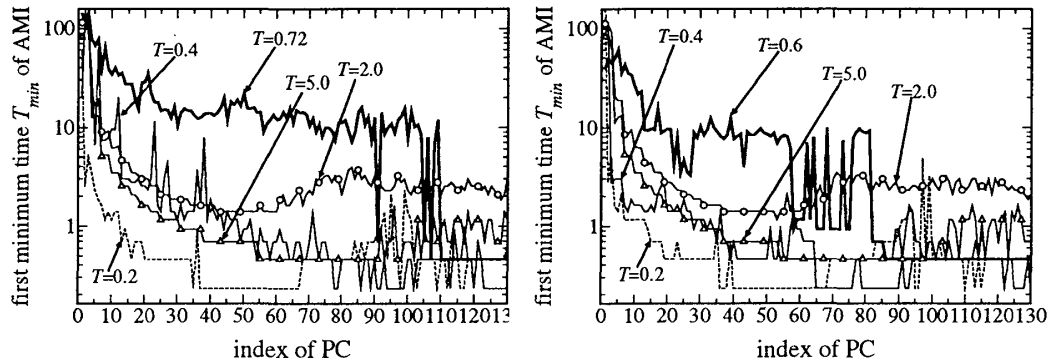
では、両モデルにおいて、全体の揺らぎが少数の主成分で表すことができる。温度が上がるほどにその傾向は薄れていくが、両モデルともに転移温度で極値をもっており、転移温度付近では他の温度に比べて、全体の揺らぎを説明するのに必要とされる主成分の数が多い。

次に、主成分 Q がどれほど記憶を保持しているのか、また主成分に固有な時間スケールはどれ程なのかを見積もった。各主成分 Q_i の平均相互情報量 $I_i(T)$ は Q_i の固有な時間スケールを見積もる手法の中のひとつである。図 13 は、例として、Gō-like モデルで


 図 13: 様々な温度における Q_{10} の平均相互情報量

の温度 $T = 0.2 \sim 5.0$ における、 I_{10} の平均相互情報量を時間 T に対してプロットしている。埋め込み解析で用いるための、最初の極小値が現れる時間 T_{min} が矢印で示されている。 I_{10} の図をみると、 $T = 0.6$ では他の温度に比べ相互情報量が失われるのが遅く、また最初に極小値が現れる時間 T_{min} も遅い。このデータのように、概して今回の計算結果では、 T_{min} が大きいと相互情報量が失われる時間も長いという結果が出ている。

図 14 は両モデルにおける平均相互情報量において、 T_{min} を各主成分に対し各温度 $T = 0.2 - 5.0$ でプロットしたものである。主成分が ~ 80 以上の非常に小さい分散をもつ主成分を別にすれば、ほとんど全ての T_{min} が転移温度付近において顕著に大きい。つまり、よ

図 14: BLN モデル (左) と Gō-like モデル (右) における T_{min}

り記憶を保持した運動をしていると考えられる。これは、1 ~ 80 の主成分では、転移温度から離れるほどにより早い (chaotic) 揺らぎが生じていて、シミュレーション上の記録ステップ (100MD ステップ) 範囲内で数値計算的にほとんど独立になり、結果として小さな T_{min} が観測されたのだろう。

次に主成分上の埋め込み次元推定の結果について詳しく述べる。平均相互情報量で推定された各主成分方向の運動に固有の時間スケールを遅れ時間 τ として、Cao の方法により埋め込み次元 d_L の推定を行った。図 15 に BLN モデルについての結果を示す。次元 d に対して、 $E1(d)$ と $E2(d)$ が数個の主成分にわけて示されている。それぞれ $T = 0.2, 0.72, 5.0$ で、a)、b)、c) は主成分 $Q_1 \sim Q_5$ 、d)、e)、f) は主成分 $Q_{21} \sim Q_{25}$ 、g)、h)、i) は主成分 $Q_{41} \sim Q_{45}$ を含んでいる。主成分に沿った揺らぎが小さい程に (分散-共分散行列 \mathbf{R} の固有値が小さい程に)、 $E2$ はより平坦になっていき、 d に依らなくなってくる。これは図 14 から示唆されるように、主成分に沿った運動がより早い (chaotic) 揺らぎであればあるほど、そして分散が小さいほどに、100MD ステップの間で時系列がほとんど “ランダム” な確率過程に変換された結果であると予想される。従って、例えば $E1(d)$ がある有限の次元で収斂したとしても、その次元は有限の精度・長さの時系列という制限からくる artificial なものであると結論付けられる。

転移温度付近の結果である、b)、e)、h) に注目してみると、他の温度に比べ転移温度付近では、広い範囲の主成分に渡って、 $E2(d)$ は d に依存していて平坦になっていない。つまり、転移温度付近では他の温度に比べて “ランダム” でない運動 ($E2(d)$ という指標から、時間発展の様子に構造を持っているという意味で) をしていて、遅い (non-chaotic) 揺らぎが生じていることが示唆される。

図 16 と図 17 は、様々な温度に対してそれぞれ $E2(d)$ の最小値 $E2_{min}$ と、埋め込み次元 d_L を主成分に対して示している。ここで d_L は $E1(d)$ が 95% まで収斂した値をとっている。 $E2_{min}(=\min\{E2(1), E2(2), \dots, E2(d)\})$ は、一旦下がった後に上がるという特徴を持つ今回のデータから、 $E2(d)$ がどれ程次元 d に依っているかを表しており、“ランダム” さの程度を示していると考えられる。つまり、 $E2_{min}$ が 1 に近ければ、 $E2(d)$ はより平坦であり次元 d に依らない。図 16 をみると、転移温度から離れるに従い、全ての主成分の $E2_{min}$ は 1 に近く、もし図 15 のようにプロットすれば、より平坦になっていて “ランダム” な運動をしていることが推察される。図 17 において、埋め込み次元 d_L がそのことを

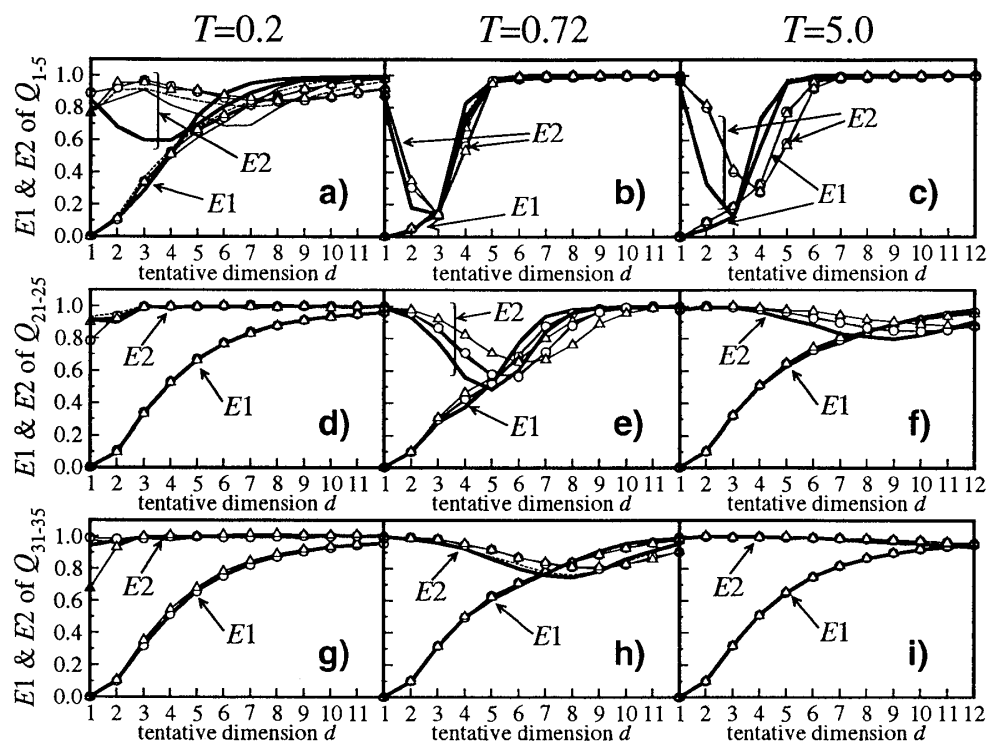


図 15: 温度 $T = 0.2, 0.72, 5.0$ における、いくつかの主成分に対する $E1(d)$ & $E2(d)$ プロット.

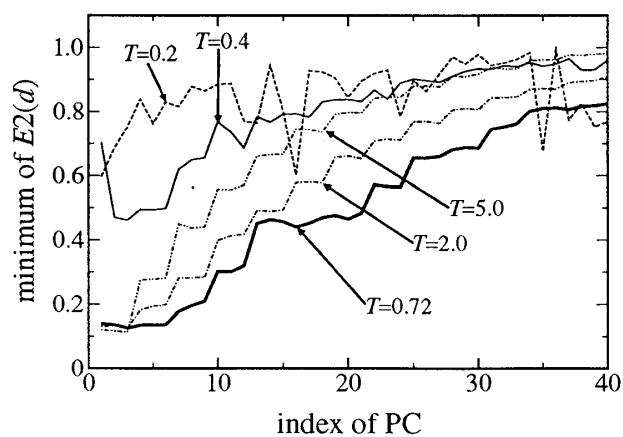
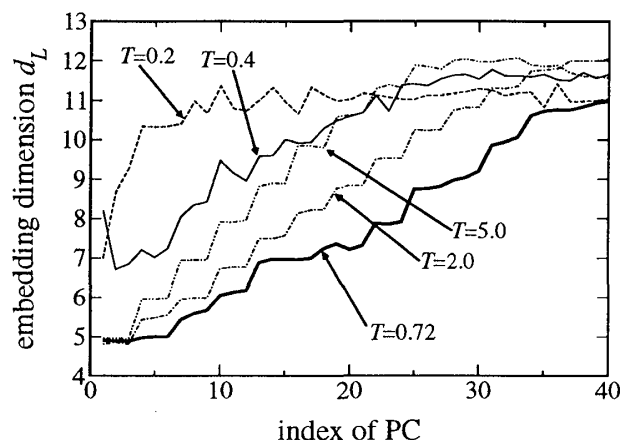


図 16: BLN モデルの各主成分における $E2_{min}$

図 17: BLN モデルの各主成分における埋め込み次元 d_L

支持しており、転移温度温度から離れるに従い、その温度の主成分方向の埋め込み次元は大きくなっていく。

埋め込み次元推定から得られた結果についてもう少し考察しよう。まず、全ての主成分は同じ方程式から導かれているので、“ランダム”ということはある程度得ないのではないだろうか、という疑問が生じる。この議論には理論のところでも述べた、埋め込み論における数値計算上の制限が大きく関わっている。今回の計算では 100MD ステップ毎にデータを記録しており、またそれは有限の長さでしか得られない。無限の精度・長さを持つ観測装置に対しては、通常埋め込み定理は保証されているが、実データ上の制限のために、我々にはより良い観測量を選ぶ作業が要請される。実データからくる様々な意味での有限性のために、いくつかの早い揺らぎ・分散の小さい Q_i はほとんど“ランダム”に捉えられたのであろう。すなわち、データを記録する 100MD ステップの間に Q_i はその運動の記憶を“ほぼ”失ったと思われる。実際、1MD ステップ毎に記録した場合、 $E2(d)$ は顕著に次元 d に依存した。

次に、埋め込み次元推定で得られた値 d_L はどのような意味を持つのであろうか。埋め込み定理によると、同じ系から観測された量の次元は同じ次元 ($d > 2D_0$) で埋め込むことができる保証されている。今回用いられた主成分 Q_i はどれも同じ系から得られた観測量であるから、同じグローバルな次元を持つはずである。これに関しても、実データ上の制約が関わっていると思われる。そもそも相関次元推定の議論 [30, 31] から簡単な見積もりを行うと、本稿で行った長さのサンプリング数では、BLN モデルサイズの系のグローバルな状態空間の次元を再構成することは不可能である。そこで、本稿で我々は主成分解析によって状態空間を解剖し、“有限時間内”で捉えることのできるローカルなダイナミクスを探索した。運動に特徴的な時間スケールに階層性が存在する場合は、粗視化されたレベルで協同現象が観測される可能性がある。例えば、 $1/f$ 揺らぎを伴う水の構造転移ダイナミクスは、水分子の秤動 (liberation) 運動が現れる短い時間スケールでダイナミクスを平均化してやると、数 10 個の水分子の共同的な集団運動から成ることが観測できる [53, 57]。また、ダイナミクスの階層性が存在する場合、微視レベルで強いカオスを呈していても、粗視化されたレベルでは弱カオスである場合が報告されている [58]。

今回推定された次元 d_L は、そうした時間空間スケールの異なるローカルなダイナミックスを捉えたのだと考えられる [59]。

最後に埋め込み解析についての抽象的な議論を紹介して考察を終える。

Takens の埋め込み定理の概念は次の引用に集約される。

「自然現象から取る時間変化のデータは、例えばある場所の温度の変化とか、ある昆虫の個体数の変化とか、たった1つの変数の時間変化であることがほとんどだ。温度だけ調べていたのがいかんだ。風速も、湿度もみんな同時観測すればよい、というのが物理屋の考え方。数学者は、風速は湿度に関係しているし、湿度も温度に関係しているから、湿度1つの中に、理論的にはすべての情報が含まれているはずだと考える。」 ([60] から引用)

この文章は、我々が実際に埋め込み解析を行う際に抱えるジレンマを暗示している。埋め込み解析を用いる以上、我々はここに述べられている数学屋の立場から出発するが、本稿で何度も述べてきた実データの制約上、より良い観測量を選択する物理的なセンスが要求される。タンパク質のような大自由度化学反応系においては、重要な力学的観測量というのは決して自明ではない。本稿で用いた主成分解析をはじめとする位相空間の統計的特徴に基づく手法と、埋め込み解析の組み合わせは、このジレンマに対するひとつの挑戦であり、両者は互いに相補的な関係として、我々により重要な（もしくは重要でない）観測量、また位相空間の構造についての知見を与えてくれる。大自由度化学反応系への応用にあたり、今後これらの手法の更なる洗練が期待される。

5 結論と展望

本稿では、複雑系の分野で発展してきた非線形時系列解析を用いて粗視化タンパク質モデルの折れたたみダイナミックスを解析した。その結果として、両モデルとも転移温度付近において顕著に非定常的・非マルコフ的運動が観測され、フラストレーションがより小さいファネル型エネルギー地形ほど温度に対してより先鋭的、また長い時間にわたってその傾向が認められ、overdamped Langevin シミュレーションとの比較から、その起源にはエネルギー地形だけでなく、動力的運動も関与していることが示された。また BLN モデルの埋め込み解析の結果では、転移温度付近での埋め込み次元の低さから、折れたたみダイナミックスの中に埋もれた規則的運動の存在が示唆された。天然のタンパク質が進化の所産としてのエネルギーランドスケープのファネル性に従っているならば、折れたたみダイナミックスの観点からは、ファネル上で生起される非定常・非マルコフ的運動もその所産の一部であることが予想される。

今回用いた主成分解析はタンパク質のもつ多次元位相空間を解剖し、多次元上の力学的構造をよりよく表現する重要な座標を選ぶ上で有効な手法のひとつである。今回は各主成分の寄与率からみて、主成分解析が有効であったと判断したが、より大きなタンパク質になると折れたたみの経路が大まかに幾つか分かれているという報告がされている（つまり理想的なファネル地形をしていない）。このような場合、主成分解析で想定するガウスの分布は期待できず、別の手法を用いる必要があるだろう。

また、今回使った手法は時系列解析であるために、実験データへの応用も期待することができる。現在実験の分野では、アンサンブルとしてしての分子の動きではなく、分子の

動きを直接”見る”ことのできる1分子計測技術が急速に進歩している[61]。それらの実験から得られる時系列を如何に解析するべきか、本稿で用いた非線形時系列解析がそうした問題の解決の端緒になればと思う。

謝辞 著者の指導教官である小松崎民樹助教授の日々の研究指導および励ましに感謝いたします。奈良女子大学の戸田幹人助教授、東京大学の高野光則氏、神戸大学の郡司ペギオ幸夫教授にも有益な御意見をいただきました。また共同研究者であるシカゴ大学のKonstantin S. Kostov 氏に併せて感謝いたします。

参考文献

- [1] Fersht, A. *Structure and Mechanism in Protein Science*; W.H. Freeman and Company; New York, 1998.
- [2] Levinthal, C. *J. Chim. Phys.* **1968**, 65, 44.
- [3] Takada, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , **1999**, 96, 11698.
- [4] Galzitskaya, O.; Finkelstein, A.V. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , **1999**, 96, 11299.
- [5] Alm, E.; Baker, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , **1999**, 96, 11305.
- [6] Muñoz, V.; Eaton, W.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , **1999**, 96, 11311.
- [7] 笹井 理生, 小松崎 民樹, 戸田 幹人, 物性研究 **2002-7**, 78-4, 475.
- [8] Amitrano, C.; Berry, R.S. *Phys. Rev. E* **1993**, 47, 3158.
- [9] Hinde, R.J.; Berry, R.S. *J. Chem. Phys.* **1993**, 99, 2942.
- [10] Berry, R.S. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2379.
- [11] Berry, R.S. *Int. J. Quantum. Chem.* **1996**, 58, 657.
- [12] Lovejoy, E. R.; Kim, S. K.; Moore, C. B. *Science* **1992**, 256, 1541.
- [13] Lovejoy, E. R.; Moore, C. B. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 7846.
- [14] Marcus, R. A. *Science* **1992**, 256, 1523.
- [15] Komatsuzaki, T.; Berry, R.S. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 9160; *J. Chem. Phys.* **2002**, 116, 862.
- [16] Komatsuzaki, T.; Berry, R.S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 1387.
- [17] Komatsuzaki, T.; Berry, R.S. *J. Mol. Struct.(Theochem)* **2000**, 506, 55.

- [18] Komatsuzaki, T.; Berry, R.S. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2001**, 78, 7666.
- [19] Komatsuzaki, T.; Berry, R.S. *J. Chem. Phys.* **2001**, 115, 4105.
- [20] Komatsuzaki, T.; Berry, R.S. *Adv. Chem. Phys.* **2002** to be appeared.
- [21] Plotkin, S.S.; Wolynes, P.G. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, 80, 5015.
- [22] Abarbanel, H. D-I. *Analysis of Observed Chaotic Data*; Springer-Verlag; New York, 1995.
- [23] Kantz, H.; Schreiber, T. *Nonlinear Time Series Analysis*; Cambridge, 1997.
- [24] Matsunaga, Y.; Kostov, K. S.; Komatsuzaki, T. *J. Phys. Chem.* **2002**, 106, 10898.
- [25] 松永康佑, 物性研究 **2002-7**, 78-4, 457.
- [26] Takens, F. *Detecting Strange Attractors in Turbulence*. Lecture Notes in Math. 898, Springer, New York 1981.
- [27] Sauer, T.; Yorke, J.A.; Casdagli, M. *J. Stat. Phys.* **1991**, 65, 579.
- [28] Casdagli, M.; Eubank S.; Farmer J.D.; Gibson J. *Physica D* **1991**, 51, 1134.
- [29] Judd, K.; Mees A. *Physica D* **1995**, 82, 426.
- [30] Ruelle, D.; *Proc. R. Soc. Lond* **1990**, 427, 241.
- [31] 合原一幸編, カオス時系列解析の基礎と応用, 産業図書 **2000**.
- [32] Fraser, A.M.; Swinney, H.L. *Phys. Rev. A* **1986**, 33, 1134.
- [33] Kennel, M.B.; Brown, R.; Abarbanel, H. D-I. *Phys. Rev. A* **1992**, 45, 3403.
- [34] Cao, L. *Physica D* **1997**, 110, 43.
- [35] Kitao, A.; Hirata, F.; Gō, N. *Chem. Phys.* **1991**, 158, 447.
- [36] Kitao, A.; Gō, N. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, 9, 164.
- [37] 北尾彰朗, 物性研究 **1993-6**, 60-3, 239.
- [38] 田中豊, 垂水共之 統計解析ハンドブック, 共立出版.
- [39] Berendsen, H.J.C.; Postma, J.P.M.; van Gunsteren, W.F.; DiNola, A.; Haak, J.R. *J. Chem. Phys.* , **1984**, 81, 3684.
- [40] García, A.E.; Hummer, G. *Proteins* **1999**, 36, 175.
- [41] Schlesinger, M.F.; Zaslavsky, G.M.; Klafter, J. *Nature* **1993**, 363, 31.

- [42] Gower, J.C. *Biometrika* **1966**, 53, 325; **1968**, 55, 582.
- [43] Becker, O.M.; Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 1495.
- [44] Elmaci, N.; Berry, R.S. *J. Chem. Phys.* , **1999**, 110, 10606.
- [45] Honeycutt, J.D.; Thirumalai, D. *Biopolymers* **1992**, 32, 695.
- [46] Guo, Z.; Brooks III, C.L.; Boczek, E.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 10161.
- [47] Wales, D.J.; Doye, J.P.K.; Miller, M.A.; Mortenson, P.N.; Walsh, T.R. *Adv. Chem. Phys.* **2000**, 115, 1.
- [48] Nymeyer, H.; García, A.E.; Onuchic, J.N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 5921.
- [49] Allan, D.W. *Proc. IEEE*, **1966**, 54, 221.
- [50] Seko, C.; Takatsuka, K. *J. Chem. Phys.* , **1996**, 104, 8613.
- [51] Tanaka, K.; Aizawa, Y. *Prog. Theor. Phys.* **1993**, 90, 547.
- [52] Okabe, T.; Yamada, H. *Chaos, Solitons & Fractals*, **1998**, 9, 1755.
- [53] Ohmine, I. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 6767.
- [54] Takano, M.; Takahashi, T.; Nagayama, K. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, 80, 5691.
- [55] Marinari, E.G.; Parisi, G.; Ruelle, D.; Windey, P. *Commun. Math. Phys.*, **1982**, 89, 1.
- [56] van Gunsteren, W.F.; Berendsen, H.J.C. *Mol. Phys.* , **1982**, 45, 637.
- [57] Ohmine, I.; Saito, S. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 741.
- [58] 柴田達夫, 物性研究 **2001-4**, 76-1, 146.
- [59] 小松崎民樹, 物性研究 **2001-4**, 76-1, 1.
- [60] 伊東敬祐, カオスって何だろう, ダイヤモンド社 **1993**.
- [61] Ishii, Y.; Yoshida, T.; Funatsu, T.; Wazawa, T.; Yanagida, T. *Chem. Phys.* **1999**, 247, 163.